

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-35586

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和57年(1982)2月26日

C 07 D 401/04

6580-4C

401/14

6580-4C

// A 61 K 31/445

A E M

(C 07 D 401/04

221/00

211/00 )

(C 07 D 401/14

221/00

211/00 )

発明の数 3

審査請求 未請求

(全 9 頁)

⑮ 新規な抗ヒスタミン剤

イ州07006ウエスト・コールド

ウエル・マツキンレー・アベニ

ュー55

⑯ 特 願 昭56-93691

⑰ 出 願 昭56(1981)6月17日

優先権主張 ⑱ 1980年6月19日 ⑲ 米国(US)

⑳ 160795

㉑ 発 明 者 フランク・ジュー・ピラニ

アメリカ合衆国ニュージャージー

㉒ 出 願 人 シエリング・コーポレーション

アメリカ合衆国ニュージャージー

州07033ケニルワース・ギヤ

ロツピング・ヒル・ロード2000

㉓ 代 理 人 弁理士 湯浅恭三 外2名

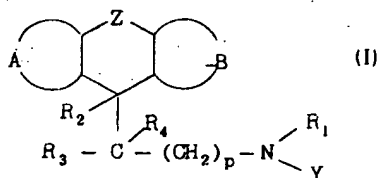
明 細 書

1. [発明の名称]

新規な抗ヒスタミン剤

2. [特許請求の範囲]

1. 一般式 I の化合物。



[式中、Aは縮合芳香族5-または6-員複素環または縮合ベンゼン環を形成するのに必要な原子群をあらわし；

Bは、縮合ビリジン、ベンゼンまたはX-置換されたベンゼン環(ここで、Xはハロゲンである)を形成するのに必要な原子群をあらわす。但し、

Aが窒素を含有する複素環であるときは、Bは縮合ベンゼンまたはX-置換されたベンゼン環であり；

Zは、単結合または、置換または非置換メチレン

またはエチレン基(置換基はオキソまたは水酸基である)をあらわすか、またはZはビニレン基をあらわし；

R<sub>2</sub> は、水素または炭素原子数1ないし3のアルキル基をあらわし、そして

R<sub>3</sub> は水素をあらわすか、または

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は一緒に第二結合を形成し；

R<sub>4</sub> は水素をあらわし；そして

R<sub>1</sub> は炭素原子数1ないし6のアルキル基をあらわすか、あるいは

R<sub>1</sub> および R<sub>4</sub> は一緒になつて、それらが結合している炭素原子と窒素原子の間の第二架橋 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- を形成し；

p は、1または2をあらわし；そして

Y は、基 -COOR<sub>7</sub> および -SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub> のどちらかをあらわす。

ここで R<sub>7</sub> は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、フェニル、フェニル低級アルキル、または2-、3-または4-ビペリジル基をあらわし、そして R<sub>8</sub> は、ア

ルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、フェニルまたはフェニル低級アルキル基をあらわすが、 $R_7$  によつてあらわされるアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、およびアルケニル基は任意に基  $-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$  (ここで  $R_5$  および  $R_6$  は各々水素または、炭素原子数1ないし6のアルキル基をあらわす)で置換されていることができ、 $R_7$  によつてあらわされるピペリジル基は、窒素原子位で炭素原子数1ないし4の低級アルキル基によつて置換されていてもよく、そして  $R_7$  および/または  $R_8$  によつてあらわされるフェニル基、およびフェニル低級アルキル基のフェニル成分は、ハロゲンまたは炭素原子数1ないし4の低級アルキル基で置換されていることができる。]

2. Zがエチレンまたはビニレン基をあらわす、特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

3.  $R_2$  および  $R_3$  が一緒になつて第二結合を形成する、特許請求の範囲第1または2項に記載の化合物。

ある)を有する、特許請求の範囲第1ないし6項のいずれかに記載の化合物。

8. 5位と6位の間に単結合がある、特許請求の範囲第1ないし7項のいずれかに記載の化合物。

9. Xが水素、8-塩素または8-臭素をあらわす、特許請求の範囲第1ないし8項のいずれかに記載の化合物。

10. 化合物が、

11-(N-カルボエトキシ-4-ピペリジリデン)-8-クロロ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ピリジン;

11-(N-メタンスルホニル-4-ピペリジリデン)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ピリジン;

11-(N-カルボエトキシ-4-ピペリジリデン)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ピリジン;

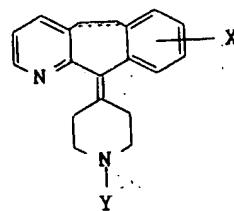
11-(N-カルボメトキシ-4-ピペリジリデン)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ピリジン;または

4.  $R_1$  および  $R_4$  が一緒になつて式  $-(CH_2)_2-$  の架橋を形成する、特許請求の範囲第1ないし3項のいずれかに記載の化合物。

5. Aによつて定義される環がチオフエンまたはピリジン環である、特許請求の範囲第1ないし4項のいずれかに記載の化合物。

6. Bによつて定義される環が縮合ベンゼンまたはX-置換されたベンゼン環(Xは特許請求の範囲第1項に定義した通りである)である特許請求の範囲第1ないし5項のいずれかに記載の化合物。

#### 7. 一般式 II



(II)

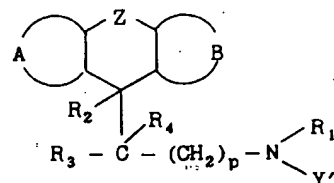
(式中、点線は任意の二重結合をあらわし、XおよびYは特許請求の範囲第1項に定義した通りで

11-(N-カルボフエノキシ-4-ピペリジリデン)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ピリジン

である、特許請求の範囲第1ないし9項のいずれかに記載の化合物。

11. 活性成分として、特許請求の範囲第1ないし10項のいずれかに定義した化合物を含有する薬剤組成物。

#### 12. 一般式 III



(III)

(式中、A、B、Z、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および p は特許請求の範囲第1項に定義した通りであり、 $Y'$  は交換し得る基をあらわす)の化合物を、式 N

TY

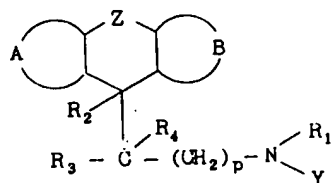
(M)

(式中、Yは特許請求の範囲第1項に定義した通りであり、TはY'と共に脱離され得る基をあらわす)の化合物と反応させ、そして所望ならば、そのようにして得た式Iの化合物を、基Yのエステル交換によつて他の式Iの化合物に変換することを特徴とする、特許請求の範囲第1項に定義された式Iの化合物の製造方法。

### 3. [発明の詳細な説明]

本発明は、新規な抗ヒスタミン剤、それらの製造方法、この新規化合物を含有する薬剤組成物およびそのような組成物の製造方法に関する。

本発明の化合物は、一般式I



を有する。式中

Aは、縮合芳香族5-または6-員複素環または

形成し；

pは、1または2をあらわし；そして

Yは、基-COOR<sub>7</sub>および-SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>のどちらか、をあらわす。(ここでR<sub>7</sub>はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、フェニル、フェニル低級アルキル、または2-、3-または4-ビペリジル基をあらわし、そしてR<sub>8</sub>はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、フェニルまたはフェニル低級アルキルをあらわし、ここでR<sub>7</sub>によつてあらわされるアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルおよびアルケニル基は基-N<sup>R<sub>5</sub></sup><sub>R<sub>6</sub></sub>(R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は各々水素または炭素原子数1ないし6のアルキル基をあらわす)で任意に置換されていることかでき、R<sub>7</sub>によつてあらわされるビペリジル基は窒素原子位置で炭素原子数1ないし4の低級アルキル基によつて置換されていてもよく、そしてR<sub>7</sub>および/またはR<sub>8</sub>によつてあらわされる、フェニル基およびフェニル低級アルキル基のフェニル成分は、ハロゲンまたは炭素原

縮合ベンゼン環を形成するために必要な原子群をあらわし；

Bは、縮合ピリジン、ベンゼンまたはX-置換されたベンゼン環(Xはハロゲンである)を形成するのに必要な原子群をあらわすか、但し、Aが窒素含有複素環をあらわすときはBは縮合ベンゼンまたはX-置換ベンゼン環をあらわし；

Zは、単結合または、置換または非置換のメチレンまたはエチレン基(置換基はオキソまたは水師基である)をあらわすか、またはZはビニレン基をあらわし；

R<sub>2</sub>は、水素または1ないし3個の炭素原子を有するアルキル基をあらわし、そして

R<sub>3</sub>は水素をあらわすか、または

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>と一緒に第二結合を形成し；

R<sub>4</sub>は水素をあらわし、そして

R<sub>1</sub>は、1ないし6個の炭素原子を有するアルキル基をあらわすか、または

R<sub>1</sub>およびR<sub>4</sub>は、一緒に、それらが結合している炭素原子と窒素原子の間の第二架橋-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-を

子数1ないし4の低級アルキル基で置換されていてもよい。) )

好適には、上記したYの定義中のアルキルおよびアルケニル基は、12個までの炭素原子を有するもの、最も好適には6個までの炭素原子を有するものであり、そして低級アルキル基(フェニル低級アルキル基中)は1ないし4個の炭素原子を有するものである。シクロアルキル基は好適には炭素原子3ないし7個を有し、シクロアルキルアルキル基は炭素原子4ないし12個を有する。上記定義中で言及した低級アルキル、アルキルおよびアルケニル基はすべて直鎖または分枝鎖であることかできる。

好適性の面から、Zは非置換または置換エチレン、好適には非置換エチレン、またはビニレン基をあらわす。

もう一つの好適な化合物群は、R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>が一緒に第二結合を形成するものである。

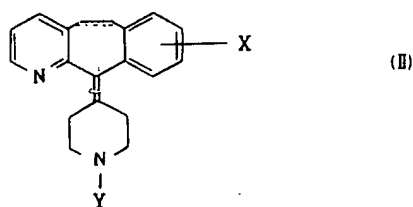
R<sub>1</sub>およびR<sub>4</sub>の好適な定義は、R<sub>1</sub>とR<sub>4</sub>と一緒に、式-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-の第二架橋を形成するという

ものである。

A によつて定義される芳香族複素環のうち、硫黄または窒素含有環が好適である。最も好適には、この複素環はチオフェンまたはピリジン環である。チオフェン環においては硫黄原子は、起こり得る2つの位置のどちらに存在してもよく、そしてピリジン環においては窒素原子は可能な4つの位置のどこに存在してもよい。

好適なBの定義は、縮合ベンゼンまたはX-置換ベンゼン環を与えるものである。

最も好適な化合物群は、次の式Ⅱ



によつて定義されることができる。式中点線は任意の二重結合をあらわし、XおよびYは式Ⅰについて先に定義した通りである。好適にはYは、ア

#### TY (N)

(式中、Yは式Ⅰについて定義した通りであり、TはY'とともに脱離され得る基をあらわす)の化合物と反応させることより成る。

こうして、一般式Ⅰ、または、特にYがCOOR<sub>7</sub> (R<sub>7</sub>は上に定義した通りである)をあらわす式Ⅱ、の化合物の製造には、Y'がメチル基をあらわす化合物を、Tがハロゲン、好適には塩素、をあらわす式TCOOR<sub>7</sub>の化合物と反応させる。この反応は、不活性溶媒中、好適には還流温度で、出発物質を加熱することによつて実施される。不活性溶媒の典型的な代表例は、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、クロロホルム等である。

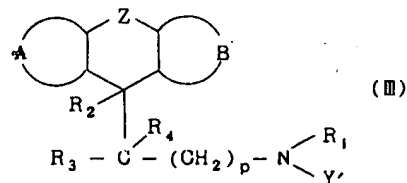
上に略述した一般法を更に具体的に示すと、Y'がHをあらわす式Ⅲの化合物は、TがOR<sub>7</sub> (ここでR<sub>7</sub>は上記定義の通りであるが、しかしながら好適にはp-ブチル基である)をあらわす式TCOOR<sub>7</sub>の化合物と反応させられる。

YがSO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>をあらわす式Ⅰの化合物は、好適には、Y'がHをあらわす式Ⅲの化合物を、Tが

ルキル成分が1ないし12、好適には1ないし6個の炭素原子を有する、アルコキシカルボニルまたはアルコキシスルホニル基をあらわす。このアルキル基は上に定義した通り、すなわち、直鎖、分枝鎖または環状であることができ、またはそれらは環状成分を含む直鎖または分枝鎖であることができる。さらに、アルコキシカルボニル基のアルキル成分は上に定義したようなアミノ基、 $-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$ によつて置換されていてもよい。

本発明の化合物は、当分野において一般的に知られた方法によつて製造されることが出来る。

好適な工程は、一般式(Ⅲ)

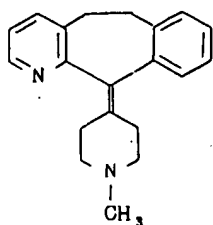


(式中、A、B、Z、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> およびpは式Ⅰについて定義した通りであり、Y'は交換し得る基をあらわす)の化合物を、式N

ハロゲン、好適には塩素をあらわし、YがSO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>をあらわす式Nの化合物と反応させることによつて製造される。この反応は、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaH、NaOH、トリエチルアミンまたは他の強有機塩基のような塩基の存在において、ベンゼンおよびトルエンのような不活性溶媒中、室温で実施される。無機塩基が好適である。

式Ⅰの化合物中の基Yの性質から明らかなように、上に概略を述べた工程に従つて得られた特定のエステル基は、エステル交換によつて他のエステル基に変換されることが出来る。こうして、例えばYが-COO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>をあらわす化合物をNaOR<sub>7</sub>と反応させると、YがCOOR<sub>7</sub> (R<sub>7</sub>はフェニル基とは異なる)をあらわす化合物を得ることができる。

式Ⅲの出発物質は、一部分は市場で得られる公知化合物、例えば、アザタジン：



である。式Ⅲの他の出発物質は、文献、例えば米国特許第3,326,924号およびベルギー特許第647,043号に記載された方法、または類似の方法に従つて製造されることかできる。

化学構造から明らかなように、本発明の化合物は不斉中心（例えば、式Ⅱ中の11位）を有している。

その製造においては、当技術分野で周知の方法によつて分離することのできる光学異性体（ $d$ および $l$ ）の混合物が得られる。

以下の実施例は、上述の工程変化を詳しく説明する：

#### 実施例 1

##### A. 11-(N-カルボエトキシ-4-ビペリジリデン)

8 (0.1モル)とを反応させて、融点128-130℃を有する表題化合物を製造する。7-, 9-および10-クロロ同族体と同様に製造される。

##### C. 11-(N-カルボメトキシ-4-ビペリジリデン)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ピリジン

実施例1Aの方法を用いて、化合物ⅡA 14.5gとクロロ酢酸メチル9.4gとを反応させて、融点116-118℃の表題化合物を製造する。

##### D. 11-(β-N-メチル-N-カルボエトキシ)エチル-8-クロロ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ピリジン

実施例1Aの方法を用いて、無水ベンゼン300ml中の11-(β-ジメチルアミノエチル)-8-クロロ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ピリジン15.1g (0.05モル)の溶液を、室温で、10.9gのクロロ酢酸エチルと反応させて、表題化合物を製造する。

特開昭57- 35586(5)

-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロ

ヘプタ[1,2-b]ピリジン

無水ベンゼン300ml中10.9g (0.1モル)のクロロ酢酸エチルの溶液に、ベンゼン200ml中の14.5g (0.05M)の11-(N-メチル-4-ビペリジリデン)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ピリジン(化合物ⅡAとして後に言及する)の溶液を、室温でかくはんしながら滴加する。この溶液をかくはんし、還流させながら一夜(16-20時間)加熱する。混合物を冷却し、水中に注ぎ、有機層を分離し、水で洗浄し乾燥させてから、濃縮乾燥させる。残留物を石油エーテルで研知し、脱色炭素で脱色した後イソプロピルエーテルから融点106-107℃の白色固体を再結晶させる。B. 11-(N-カルボエトキシ-4-ビペリジリデン)-8-クロロ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ピリジン

実施例1Aの方法を用いて、化合物ⅡAの8-クロロ誘導体16.2gと、クロロ酢酸エチル10.9

##### E. 11-(β-N-メチル-N-カルボエトキシ)エチリデン-6,11-ジヒドロ-[5H]-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ピリジン

ベンゼン中、室温で、ジメチルアミノエチリデン-6,11-ジヒドロ-[5H]-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ピリジン14.9gおよびクロロ酢酸エチル10.9gを用いて、実施例1Aの方法によつて表題化合物を製造する。

##### F. 4-(N-カルボエトキシ-ビペリジリデン)4H-ベンゾ[4,5]シクロヘプタ[1,2-b]チオフエン-10(9H)-オン

実施例1Aの方法を用いて、ベンゼン300ml中のN-メチルビペリジリデン-4H-ベンゾ[4,5]シクロヘプタ[1,2-b]チオフエン-10(9H)-オン2.13gを、ベンゼン300ml中のクロロ酢酸エチル10.9gの溶液と反応させて、表題化合物を製造する

#### 実施例 2

11-(N-カルボエトキシ-4-ビペリジリデン)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ

[1,2- $\delta$ ]ピリジン(化合物ⅡB)

無水四塩化炭素150ml中の化合物ⅡA29.1g(0.1モル)の溶液に、等体積の無水四塩化炭素中のクロロベンゼン17gを加える。かくはんしながら還流下で15分間加熱し、水中に注ぐ。有機層を分離して水で洗浄し、溶媒を除去する。残留物をエーテルで抽出し、不溶性物質を濾去し、エーテルを除く。残留物をイソプロピルエーテルから再結晶させて、融点127-130℃を有する表題化合物を得る。同様に、この工程を用いて、炭酸化合物の7-, 8-, 9-または10-クロロ誘導体が製造される。

実施例 3

11-(N-カルボイソプロポキシ-4-ビペリジリデン-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2- $\delta$ ]ピリジン

50mlのイソプロパノール中に0.5gのナトリウム金属を溶解させ、実施例2からの化合物ⅡB7.9gを加える。かくはんしながら、水蒸気浴上で90-95℃に5時間加熱し、一夜放置して冷

ブタ[1,2- $\delta$ ]ピリジン

ビラニ(Villani)外、J. Med. Chem. 15, 750 (1972)の方法に従って製造した11-(4-ビペリジリデン)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2- $\delta$ ]ピリジン(化合物ⅡC)13.8gを、250mlの乾燥テトラヒドロフランに溶解させる。かくはんしながら炭酸ジブチル12gを加え、室温で一夜かくはんする。混合物を水中に注ぎ、エーテルで抽出し、水で洗浄し、そして溶媒を除去する。残留物をイソプロピルエーテルから再結晶させる。融点は144-145℃である。

実施例 5

N-メタンスルホン-4-ビペリジリデン-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2- $\delta$ ]ピリジン

乾燥トルエン200ml中の化合物ⅡC10gに、無水炭酸カリウム13gを加えた。室温で数分かくはんした後、トルエン20ml中の塩化メタンスルホン6gの溶液を滴加する。16ないし20

却させる。

水を加えて生成物を沈でんさせ、エーテルで3回そしてクロロホルムで1回抽出する。水で洗浄し、蒸留によつて溶媒を除去し、ヘキサンで研和し、そしてイソプロピルエーテルから再結晶させる。融点は147-148℃である。

この工程を用い、イソプロパノールをn-ブタノール、シクロペンタノール、アリルアルコール、シクロプロピルメタノール、ベンジルアルコール、p-クロロベンジルアルコール、フェネチルアルコール、ジメチルアミノエチルアルコールまたはN-メチル-4-ヒドロキシ-ビペリジンに代えて、相当するエステル類を製造する。同様に、化合物ⅡBの7-, 8-, 9-および10-クロロ誘導体と先に述べたアルコール類のナトリウム塩とを用いて、相当する7-, 8-, 9-および10-クロロ化合物を製造する。

実施例 4

11-(N-カルボ-t-ブトキシ-4-ビペリジリデン-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘ

時間かくはんを続けてから、ろ過する。固体物質をエタノールから再結晶させる。融点は、223-224℃である。

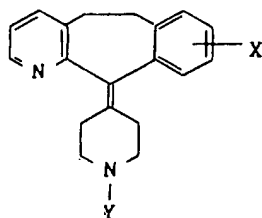
この工程を用い、上記の塩化アルカンスルホン0.04モルが使用されるように必要な塩化スルホニルの重量を調整して、YがSO<sub>2</sub>Rである式Iの、エタンスルホン、n-プロピルスルホン、n-ブチルスルホン、シクロプロピルスルホン、ヘプチルスルホン、ドデシルスルホン、フェニルスルホン、p-メチルフェニルスルホン、p-フルオロフェニルスルホン、p-クロロフェニルスルホン、ベンジルスルホン、p-クロロベンジルスルホン、p-tert.ブチルフェニルスルホンおよびクロロベンチルスルホン化合物が得られる。同様に、三環式環置換されたクロロ誘導体が製造される。

環系の5位と6位の間に二重結合を有する適当な出発物質に置き換えて、上の実施例1から5まで(6,11-ジヒドロ化合物の製造を示す)に示した方法を用いて、相当する6,11-ジヒドロ化

化合物が製造される。

また、上に述べた7-, 8-, 9-または10-クロロ置換された出発物質を適当なフロモまたは他のハロゲン同族体に置き換えて、式Iの他の所望のハロゲン化合物を製造することができる。

一般式II



を有する好適な群からの典型的な化合物例を下の表に記載する：

15	H	$\text{COOCH}_2$	126-127°C
16	H	$\text{COO}$	162-164°C
17	H	$\text{SO}_2$ $-\text{CH}_3$	197-199°C
18	B-Cl	$\text{SO}_2$ $-\text{CH}_3$	185-187°C
19	H	$\text{SO}_2$ $-\text{F}$	186-187°C
20	H	$\text{SO}_2\text{CH}_3$	223-224°C
21	H	$\text{SO}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	183-184°C
22	H	$\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	173-174°C
23	H	$\text{SO}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	185-186°C
24	H	$\text{SO}_2$	185-186°C
25	H	$\text{SO}_2$	157-158°C

本発明の化合物は、非鎮静性の抗ヒスタミン剤として有用である。これらの化合物は、多年性および季節性のアレルギー性鼻炎および慢性蕁麻疹のような状態の治療において抗アレルギー剤として作用する。

特開昭57- 35586 (7)

化合物番号	X	Y	融点
1	H	$\text{COOC}_2\text{H}_5$	106-107°C
2	H	$\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$	147°C
3	H	$\text{COO}$	127-130°C
4	H	$\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$	147-148°C
5	H	$\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	84-87°C
6	H	$\text{COOCH}_3$	116-118°C
7	H	$\text{COO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	86-89°C
8	H	$\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	144-145°C
9	H	$\text{COO}$	158-160°C
10	H	$\text{COOCH}_2$	106-108°C
11	B-Cl	$\text{COOC}_2\text{H}_5$	128-130°C
12	H	$\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	88-91°C
13	H	$\text{COOCH}_2$	131-134°C
14	H	$\text{COO}(\text{CH}_2)_2$	101-104°C

本発明の化合物は、経腸または非経口投薬に適する製薬担体を混和した化合物から成る製薬処方と投与される。この処方、例えば錠剤およびガブセルのような固体の形、または例えばシロップ剤、エリキシル剤、乳剤および注射液のような液体の形であることができる。薬学的投与形態の処方においては、一般に賦形剤、例えば、水、ゼラチン、乳糖、でんぷん、ステアリン酸マグネシウム、滑石、植物油、ベンジルアルコール、ゴム、ポリアルキレングリコールおよびワセリンが利用される。好適な処方は実施例6でさらに詳しく説明される。

必要な投与量は、患者の年齢、性別、体重および治療されるべきアレルギー反応の微しさのような因子によつて決定されるであろうが、好適な人間の投与量範囲は、一日あたり有効化合物4から50mgを1ないし3回であろう。他の動物についての好適投与量範囲は、標準試験法を用いることによつて容易に決定することができる。

以下のデータは、本発明の化合物の薬学的な効

次の実施例は、先述した薬剤組成物の例である：

### 実施例 6

本発明の化合物（活性化合物）、例えば 11 - (N - カルボエトキシ - 4 - ビペリジリデン) - 8 - クロロ - 6,11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [5,6] シクロヘプタ [1,2 - b] ピリジン、11 - (N - メタンスルホニル - 4 - ビペリジリデン) - 6,11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [5,6] シクロヘプタ [1,2 - b] ピリジン、11 - (N - カルボエトキシ - 4 - ビペリジリデン) - 6,11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [5,6] シクロヘプタ [1,2 - b] ピリジン、11 - (N - カルボメトキシ - 4 - ビペリジリデン) - 6,11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [5,6] シクロヘプタ [1,2 - b] ピリジンまたは 11 - (N - カルボフェノキシ - 4 - ビペリジリデン) - 6,11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [5,6] シクロヘプタ [1,2 - b] ピリジンを含有するシロップ剤は、次の成分から製造される：

果を示す。（このデータは、化合物 8 - クロロ - 6,11 - ジヒドロ - 11 - (1 - カルボエトキシ - 4 - ビペリジリデン) - 5 - H - ベンゾ [5,6] シクロヘプタ [1,2 - b] ピリジンについて得られた。）

モルモットにおけるヒスタミンに誘発される致死率を予防するための経口  $ED_{50}$  は 0.19 mg/kg である。アセテート毒性は非常に低い（例えばマウス > 320 mg/kg；犬で > 60 mg/kg など）。マウスにおいてヒスタミンに誘発される足の浮腫を予防するための経口  $ED_{50}$  は 1.3 mg/kg である。

この化合物は、マウス、ラット、犬または猿において、CNS 活性をほとんど示さないかまたは全く示さない。例えば、投与量 320 mg/kg までではマウスにおいてフィソステグミン致死率は示さず；マウスまたはラットにおいては 10 - 300 mg/kg、犬においては 15 - 60 mg/kg、または猿においては 30 - 90 mg/kg を投与した後、明白な行動上または神経学的または内因の効果は全く見られなかつた。

	1 ml あたり
活性化合物	0.100 mg
白 糖	600 mg
ソルビトール	140 mg
プロピレングリコール	2.00 mg
メチルパラベン	1.00 mg
プロピルパラベン	0.200 mg
食用黄色 6 号 (F.D. & C. Yellow No. 6)	0.225 mg
アルコール (米国薬局方)	0.0021 ml
合成黒すぐりフレーバー	0.001 ml
精製水 (米国薬局方)	十分量
	1.0 ml

シロップ剤は、標準的な技術に従つて上記成分を合わせることによつて製造される。

### 実施例 7

本発明の化合物（活性化合物）を含有する錠剤は、以下の成分から、噴霧 - 乾燥法によつて製造される：

	錠剤 I (mg/錠)	錠剤 II (mg/錠)
成 分 I		
活性化合物*	1.00	10.00
乳糖、含水物 (米国薬局方) (微粉)	212	180.00
ポビドン (NF)	10.0	--
コーンスターチ (食品用品質を有するもの)	15.0	6.0
精製水 米国薬局方 (蒸発する)	0.102 ml	0.1
付 加 成 分		
コーンスターチ (食品用品質を有するもの)	11.5	6.0
ステアリン酸マグネシウム (米国薬局方)	0.500	12
ゼラチン	--	2.5

成分 I の各物質を合わせ、標準方法で噴霧乾燥させる。得られる噴霧乾燥させた物質を上記記載した付加成分と合わせ、加工して錠剤を形成する。

\* 例えば、11 - (N - カルボエトキシ - 4 - ビペリジリデン) - 8 - クロロ - 6,11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [5,6] シクロヘプタ



特開昭57- 35586(9)

〔 1.2 - 6 〕 ペリジン

特許出願人 シエリング・コーポレーション

代 理 人 弁 理 士 湯 淺 恭 三  
( 外 2 名 )

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**